

IQWiG-Berichte – Nr. 723

Nivolumab (Melanom) –

Addendum zum Auftrag A18-53

Addendum

Auftrag: A19-01
Version: 1.0
Stand: 01.02.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nivolumab (Melanom) – Addendum zum Auftrag A18-53

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

07.01.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Ana Liberman
- Catharina Brockhaus
- Katrin Nink
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Nivolumab, Melanom, Nutzenbewertung, NCT02388906, NCT00636168

Keywords: Nivolumab, Melanoma, Benefit Assessment, NCT02388906, NCT00636168

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Eignung der Gesamtpopulationen der Studien CA209-238 und CA184-029 für einen adjustierten indirekten Vergleich	2
2.2 Patientencharakteristika und Studienverlauf	4
2.3 Vorliegende Datenschnitte sowie Behandlungs- und Beobachtungsdauer	6
2.4 Ergebnisse des indirekten Vergleichs.....	8
2.4.1 Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit.....	9
2.4.2 Ergebnisse.....	10
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	17
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	17
2.5.2 Positive und negative Effekte	19
2.6 Zusammenfassung.....	20
3 Literatur	21
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen aus dem indirekten Vergleich	22
Anhang B - Kaplan-Meier-Kurven zum rezidivfreien Überleben.....	26
Anhang C – Kaplan-Meier-Kurven zu schweren UEs (CTCAE Grad 3-4) und SUEs....	27
Anhang D – Subgruppenanalysen zum Merkmal Krankheitsstadium nach AJCC aus der Studie CA209-238	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulationen (Teilpopulation: Krankheitsstadium IIIB/C) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	5
Tabelle 2: Angaben zum Verlauf der Studie (Teilpopulation: Krankheitsstadium IIIB/C) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparator: Nivolumab vs. Placebo	7
Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität, Teilpopulation: Krankheitsstadium IIIB/C) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo	11
Tabelle 4: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Nebenwirkungen; Teilpopulation: Krankheitsstadium IIIB/C) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	13
Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. Beobachtendes Abwarten	18
Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zum Beobachtenden Abwarten.....	19
Tabelle 7: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	20
Tabelle 8: Ergebnisse (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis; Teilpopulation: Krankheitsstadium IIIB/C) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo.....	22
Tabelle 9: Subgruppenanalysen aus der Studie 238 (Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Ipilimumab	29

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überlebens (RFS) Studie 238, Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/C (Datenschnitt 14.12.2017).....	26
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überlebens (RFS) Studie 029, Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/C (Datenschnitt 17.12.2013).....	26
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve schwere UEs (CTCAE Grad 3-4) Studie 238, Gesamtpopulation (Datenschnitt 12.06.2017).....	27
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve schwere UEs (CTCAE Grad 3-4) Studie 029, Gesamtpopulation (Datenschnitt 17.12.2013).....	27
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve SUEs Studie 238 (Datenschnitt 12.06.2017).....	28
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve SUEs Studie 029 (Datenschnitt 17.12.2013).....	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core-30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RFS	Recurrence-Free Survival (Rezidivfreies Überleben)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 07.01.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A18-53 (Melanom – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Beobachtendes Abwarten) zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier [2] einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Ipilimumab auf Basis der Studien CA209-238 und CA184-029 herangezogen.

Der im Dossier vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist zwar für eine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zum Beobachtenden Abwarten geeignet. Allerdings lagen mit dem Dossier für keinen der betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ausreichende bzw. verwertbare Daten vor. Insbesondere fehlten für den kombinierten Endpunkt Rezidive Angaben zu den Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts und die Beobachtungsdauern der im Dossier vorliegenden Datenschnitte unterschieden sich relevant. Zudem lagen für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen entweder keine verwertbaren Daten vor (Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse [UEs], immunvermittelte UEs) oder die Daten waren aufgrund des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials (schwerwiegende UEs [SUEs] und schwere UEs [CTCAE Grad 3-4]) nicht für einen indirekten Vergleich geeignet. Daraus ergab sich, dass der Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten nicht belegt war [1].

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme [3,4] zur Dossierbewertung sowie nach der mündlichen Anhörung [5,6] hat der pU weitere Auswertungen zu diesem indirekten Vergleich vorgelegt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der vorgelegten Auswertungen beauftragt:

- zur Eignung der Gesamtpopulationen der Studien CA209-238 und CA184-029 für einen adjustierten indirekten Vergleich,
- zu den Endpunkten rezidivfreies Überleben (RFS) und Rezidive,
- zu den UE.

Darüber hinaus beinhaltet der Auftrag eine methodische Prüfung der Ergebnisse zu UEs.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Eignung der Gesamtpopulationen der Studien CA209-238 und CA184-029 für einen adjustierten indirekten Vergleich

Der pU hat in seinem Dossier einen adjustierten indirekten Vergleich von Nivolumab gegenüber Placebo mit dem Brückenkomparator Ipilimumab auf Grundlage der jeweiligen Gesamtpopulationen der Studien CA209-238 und CA184-029 (im Folgenden 238 und 029 genannt) vorgelegt. Die vorliegende Fragestellung umfasst die adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten. Das dargestellte Anwendungsgebiet entspricht den Krankheitsstadien III-IV gemäß der aktuellen Version 8 der American Joint Committee on Cancer (AJCC) Klassifikation [7], wonach die Melanomerkrankung ab Stadium III durch Lymphknotenbeteiligung und ab Stadium IV durch Fernmetastasierung gekennzeichnet ist. Keine der beiden eingeschlossenen Studien hat Patientinnen und Patienten aller interessierenden Schweregrade eingeschlossen. Zwischen den vom pU eingeschlossenen Gesamtpopulationen besteht folgender Unterschied:

- Gesamtpopulation der Studie 238: keine Daten zu Patientinnen und Patienten mit Krankheitsstadium IIIA vor Resektion
- Gesamtpopulation der Studie 029: keine Daten zu Patientinnen und Patienten mit Krankheitsstadium IV (Fernmetastasen) vor Resektion.

Wie bereits in der Dossierbewertung von Nivolumab erläutert, sind die Gesamtpopulationen der Studien 238 und 029 aufgrund dieses Unterschieds für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht hinreichend ähnlich [1].

In seiner Stellungnahme zur Dossierbewertung [4] legt der pU Subgruppenanalysen aus der Studie 238 zum Merkmal Stadium der Erkrankung vor Resektion nach AJCC vor. Für die untersuchten Endpunkte zeigte sich in der Studie 238 keine signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium mit den Kategorien Krankheitsstadium IIIB/C und IV (siehe Anhang D, Tabelle 9). Mit diesen Ergebnissen begründet der pU die Ähnlichkeit der Gesamtpopulationen und somit ihre Eignung für die Durchführung des indirekten Vergleichs.

Um von hinreichend ähnlichen Populationen in einem indirekten Vergleich auszugehen, ist es erforderlich, dass alle betrachteten Studien bezüglich möglicher Effektmodifikatoren über alle Interventionen hinweg vergleichbar sind. Anhand der vorliegenden Subgruppenanalysen zur Studie 238 (Stadium IV vs. Stadium IIIB/C) lässt sich jedoch nicht ableiten, ob eine Effektmodifikation durch das Krankheitsstadium im indirekten Vergleich von Nivolumab gegenüber Beobachtendem Abwarten vorliegt, da sie nur eine Seite des indirekten Vergleichs (Nivolumab gegenüber Ipilimumab) und nur einen Teil der interessierenden Schweregrade adressieren. Die vorliegenden Subgruppenanalysen sind daher nicht geeignet, die Ähnlichkeitsannahme für die Gesamtpopulationen zu stützen bzw. das Subgruppenmerkmal

Krankheitsstadium als potenziellen Effektivitätsmodifikator für den indirekten Vergleich (Nivolumab gegenüber Beobachtendem Abwarten) vollständig zu überprüfen.

Der indirekte Vergleich wird daher auch in der vorliegenden Bewertung auf Grundlage der in beiden Studien untersuchten Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C durchgeführt.

Jedoch lassen sich in der vorliegenden spezifischen Datensituation die Aussagen zum Zusatznutzen auf die Patientinnen und Patienten mit Krankheitsstadium IV vor Resektion übertragen. Dies wird im Folgenden begründet:

Im indirekten Vergleich zwischen Nivolumab und Placebo zeigt sich bei dem Endpunkt Rezidive (und auch bei dem ergänzend dargestellten Endpunkt Rezidivfreies Überleben) auf Basis der Patientinnen und Patienten mit Stadium IIIB/C vor Resektion ein deutlicher Effekt zugunsten von Nivolumab (siehe Tabelle 3 in Abschnitt 2.4.2). Aus der Studie 238 liegen darüber hinaus Daten zum Einsatz von Nivolumab und Ipilimumab bei Patientinnen und Patienten mit Stadium IV vor Resektion vor. Aus den oben genannten Subgruppenanalysen zum Krankheitsstadium vor Resektion (Tabelle 9 in Anhang D) wird dabei deutlich, dass für die Endpunkte zu Rezidiven und unerwünschten Ereignissen sich keine signifikante Effektivitätsmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium (IIIB/IIIC vs. IV) zeigt und die Effektivitätsschätzungen jeweils vergleichbar sind.

Für die Vergleichstherapie (beobachtendes Abwarten, operationalisiert als Placebo) liegen in der Studie 029 keine Daten für Patientinnen und Patienten mit Krankheitsstadium IV vor Resektion vor. Jedoch lässt sich unter Berücksichtigung der Ergebnisse der oben genannten Subgruppenanalysen aus der Studie 238 und der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich für Patientinnen und Patienten mit Krankheitsstadium IIIB/IIIC eine plausible Aussage zu dem Vergleich zwischen Nivolumab und Placebo für Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IV treffen. In der vorliegenden Datensituation ist es nicht zu erwarten, dass es für Patientinnen und Patienten mit Stadium IV beim Vergleich von Ipilimumab mit Placebo zu solch abweichenden Effekten kommt, dass sich der Effekt von Nivolumab im Vergleich zum Beobachtendem Abwarten aus dem indirekten Vergleich bei den Rezidiven in relevantem Umfang ändern würde. Das gilt in gleichem Maße auch für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen. Eine Übertragung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf solche Patientinnen und Patienten mit Resektion eines Melanoms des Stadiums IV erscheint deshalb in der vorliegenden, spezifischen Datensituation gerechtfertigt.

Bei Patientinnen und Patienten mit Resektion eines Melanoms des Stadiums IIIA liegt eine andere Situation vor. Diese Patienten wurden allein in der Studie 029 zum Vergleich von Ipilimumab mit Placebo untersucht, nicht jedoch in der Studie 238 zum Vergleich von Nivolumab mit Ipilimumab. Es gibt somit keine Daten zu einer adjuvanten Behandlung mit Nivolumab bei diesen Patientinnen und Patienten. Eine Übertragung des Zusatznutzens auf

diese Patientinnen und Patienten wäre damit nicht ausreichend durch Daten gestützt und ist deshalb nicht sachgerecht.

2.2 Patientencharakteristika und Studienverlauf

Im Dossier des pU hatten zur Charakterisierung der Studienpopulationen ausschließlich Daten für die Gesamtpopulationen der beiden Studien vorgelegen, sodass die Ähnlichkeitsprüfung hilfsweise auf Basis der Gesamtpopulationen erfolgte. Mit seiner Stellungnahme [4] hat der pU nun auch Daten für die jeweiligen Teilpopulationen vorgelegt. Tabelle 1 zeigt die Charakteristika der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulationen (Teilpopulation: Krankheitsstadium IIIB/C) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Studie Charakteristika Kategorie	238		029	
	Nivolumab	Ipilimumab	Ipilimumab	Placebo
	N ^a = 367	N ^a = 366	N ^a = 377	N ^a = 388
Alter [Jahre], MW (SD)	54,8 (13,4)	53,2 (13,7)	51,5 (13,1)	52,5 (12,6)
< 65, n (%)	265 (72,2)	277 (75,7)	308 (81,7)	309 (79,6)
≥ 65 – < 75, n (%)	87 (23,7)	78 (21,3)	58 (15,4)	71 (18,3)
≥ 75, n (%)	15 (4,1)	11 (3,0)	11 (2,9)	8 (2,1)
Geschlecht [w / m], %	41/59	42/58	37/63	36/64
Ethnie, n (%)				
kaukasisch	342 (93,2)	350 (95,6)	373 (98,9)	388 (100,0)
andere	25 (6,8) ^b	16 (4,4)	4 (1,1) ^b	0 (0) ^b
Region, n (%)				
Europa	209 (56,9)	199 (54,4)	266 (70,6)	280 (72,2)
USA + Kanada	110 (30,0)	116 (31,7)	95 (25,2)	95 (24,5)
Rest der Welt	48 (13,1)	51 (13,9)	16 (4,2)	13 (3,4)
Stadium der Erkrankung nach AJCC zu Studienbeginn, n (%)				
IIIA	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
IIIB	163 (44,4)	148 (40,4)	213 (56,5)	207 (53,4)
IIIC	204 (55,6)	218 (59,6)	164 (43,5) ^b	181 (46,6) ^b
IV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
In-transit Metastasen, n (%) ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Ulzeration des Primärtumors, n (%) ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
PD-L1-Status, n (%)				
positiv (≥ 1 % der Tumorzellmembranfärbung)	234 (63,8)	248 (67,8)	k. A.	k. A.
negativ (< 1 % der Tumorzellmembranfärbung)	132 (36,0)	118 (32,2)	k. A.	k. A.
nicht quantifizierbar/ unbekannt	1 (0,3)	0 (0)	k. A.	k. A.
Zeit seit der Tumorresektion [Wochen], MW (SD)	8,9 (2,6)	9,2 (3,0)	9,3 (2,2)	9,3 (2,3)
ECOG				
0	331 (90,2)	329 (89,9)	354 (93,9)	366 (94,3)
1	36 (9,8)	37 (10,1)	22 (5,8)	22 (5,7)
2	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)	0
Therapieabbruch, n (%) ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%) ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulationen (Teilpopulation: Krankheitsstadium IIIB/C) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: der pU macht keine Angaben für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/C.</p> <p>k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>

In der Dossierbewertung von Nivolumab wird die Ähnlichkeit der Studienpopulationen für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ausführlich diskutiert [1]. Die vom pU vorgelegten Daten zur Charakterisierung der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C bestätigen, dass die Teilpopulationen der Studien 238 und 029 für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs hinreichend ähnlich sind.

2.3 Vorliegende Datenschnitte sowie Behandlungs- und Beobachtungsdauer

In seinem Dossier [2] hat der pU für die Studien 238 und 029 Datenschnitte mit unterschiedlicher Mindestbeobachtungsdauer (Studie 238: ≥ 18 bzw. 24 Monate; Studie 029: ≥ 53 Monate) vorgelegt, ohne Angaben zu den tatsächlichen Beobachtungsdauern zu machen. Dies war insbesondere für die Bewertung des Endpunktes Rezidive relevant (siehe Dossierbewertung von Nivolumab [1]).

Im Nachgang zur mündlichen Anhörung [6] legt der pU Daten zu den Behandlungs- und Beobachtungsdauern für die eingeschlossenen Teilpopulationen im Krankheitsstadium IIIB/C vor. Diese beziehen sich für die Studie 238 auf den bereits für die Dossierbewertung vorliegenden Datenschnitt vom 12.06.2017 bzw. für Rezidive vom 14.12.2017 (≥ 24 Monate Beobachtungsdauer). Für die Studie 029 beziehen sich die Angaben zu den Behandlungs- und Beobachtungsdauern nun auf einen früheren Datenschnitt vom 17.12.2013 (≥ 23 Monate Beobachtungsdauer). Zu diesem Datenschnitt reicht der pU auch die Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive wie auch für die weiteren Endpunkte nach (siehe Tabelle 3).

Tabelle 2 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer und die Beobachtungsdauer für den Endpunkt Rezidive bei der im indirekten Vergleich eingeschlossenen Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/C zu den beschriebenen Datenschnitten.

Tabelle 2: Angaben zum Verlauf der Studie (Teilpopulation: Krankheitsstadium IIIB/C) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparator: Nivolumab vs. Placebo

Studie		
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
Intervention vs. Brückenkomparator		
238 – Datenschnitt vom 14.12.2017	Nivolumab	Ipilimumab
	N = 367	N = 366
Behandlungsdauer [Monate]		
Median ^a [Q1; Q3]	11,50 [6,0; 11,5]	2,76 [1,4; 11,5]
Mittelwert (SD)	9,04 (3,67)	5,28 (4,49)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b		
Median [Q1; Q3]	25,3 [24,0; 26,9]	25,23 [23,7; 26,8]
Mittelwert (SD)	24,16 (5,12)	23,67 (5,84)
Rezidive		
Median [Q1; Q3]	23,15 [8,5; 25,0]	17,92 [5,4; 24,9]
Mittelwert (SD)	18,01 (9,16)	15,52 (9,78)
Nebenwirkungen ^c	k. A.	k. A.
zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator		
029 – Datenschnitt vom 17.12.2013	Placebo	Ipilimumab
	N = 387	N = 373
Behandlungsdauer [Monate]		
Median ^a [Q1; Q3]	10,7 [2,1; 35,7]	2,1 [1,4; 13,6]
Mittelwert (SD)	14,8 (13,35)	8,9 (11,61)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b		
Median [Q1; Q3]	28,85 [19,3; 38,5]	29,96 [23,8; 38,5]
Mittelwert (SD)	28,69 (12,97)	29,76 (11,92)
Rezidive		
Median [Q1; Q3]	11,09 [3,2; 27,9]	14,46 [4,5; 30,4]
Mittelwert (SD)	16,48 (14,24)	18,0 (14,2)
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a: basierend auf Kaplan-Meier-Methode		
b: Für die Studie 238 liegen noch keine Auswertungen zum Gesamtüberleben vor, für die Studie 029 hat der pU keine Daten zum Gesamtüberleben für die Teilpopulation vorgelegt.		
c: Daten zu Nebenwirkungen beziehen sich auf den Datenschnitt vom 12.06.2017. Angaben zur Beobachtungsdauer liegen nicht vor.		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Insgesamt ergibt sich aus den vorgelegten Angaben, dass die Beobachtungsdauern des neu vorgelegten Datenschnitts der Studie 029 hinreichend ähnlich zu denen des Datenschnitts der Studie 238 sind und sich die Ergebnisse des Endpunktes Rezidive interpretieren lassen.

2.4 Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Auf Basis der vom pU nachgelieferten Angaben und Daten liegen für den indirekten Vergleich Daten zu den Endpunkten Rezidive (einschließlich der Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes) sowie zu Abbrüchen wegen UE vor. Ergänzend liegen Daten zum rezidivfreien Überleben (RFS) vor.

Die vorgelegten Ergebnisse zu weiteren UE-Endpunkten sind aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitt 2.4.1 sowie die Dossierbewertung A18-53) nicht ausreichend ergebnissicher.

Die Ergebnisse zu Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben anhand des EORTC QLQ-C30) sind wie in der Dossierbewertung beschrieben für den adjustierten indirekten Vergleich nicht verwertbar [1].

Der pU legt auch mit der Stellungnahme keine Daten zum Gesamtüberleben vor (für die Studie 029 liegen in den Studienunterlagen Angaben für die Gesamtpopulation vor).

Operationalisierung des Endpunkts Rezidive

Der Endpunkt Rezidive wurde in der Dossierbewertung von Nivolumab [1] als patientenrelevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen. Jedoch wurden die vom pU vorgelegten Daten als nicht interpretierbar eingestuft, da die für die Interpretation notwendigen Daten zu den Einzelkomponenten dieses kombinierten Endpunktes fehlten. Hinzu kam, dass keine geeigneten Daten zu den Beobachtungsdauern vorlagen. Es konnte daher nicht geprüft werden, ob die Beobachtungsdauern für den Endpunkt Rezidive in den Studien 238 und 029 im indirekten Vergleich hinreichend ähnlich sind.

In seiner Stellungnahme zur Dossierbewertung [3,4] passt der pU für die Studie 238 die Operationalisierung eines Rezidivs an die der Studie 029 an. In beiden Studien des indirekten Vergleichs werden folgende Ereignisse als Komponenten des Endpunktes Rezidive erfasst:

- lokales Rezidiv,
- regionales Rezidiv,
- Fernrezidiv und
- Tod (vor Eintreten eines Rezidivs).

Für die einzelnen Komponenten legt der pU die Ergebnisse für die eingeschlossene Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/C vor (siehe Tabelle 3).

Insgesamt liegen in den Stellungnahmen des pU [3,4,6] für die Bewertung des Endpunktes Rezidive im indirekten Vergleich Auswertungen mit

- hinreichend ähnlichen Beobachtungsdauern und

- gleicher Operationalisierung eines Rezidivs in beiden Studien des indirekten Vergleichs sowie
- Ergebnissen zu Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes vor.

Diese Datenlage ist für die Bewertung des Endpunktes Rezidive ausreichend.

2.4.1 Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der pU hat seine Einschätzung zum Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt nicht vorgelegt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes RFS stuft er als niedrig ein.

UE-Endpunkte

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Wie bereits in der Dossierbewertung von Nivolumab beschrieben [1], weisen die Endpunkte zu SUEs sowie schweren UEs (CTCAE Grad 3-4) in beiden Studien 238 und 029 aufgrund des hohen Anteils potenziell informativer Zensierungen ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

In seiner Stellungnahme zur Dossierbewertung [3] führt der pU an, dass der Großteil der UEs von Ipilimumab und Nivolumab in den ersten Wochen nach dem Start der Therapie auftreten. Damit sei der Großteil der UEs durch die Beobachtung während der Behandlung plus 100 Tage Nachbeobachtung bereits erfasst. Der Effekt einer informativen Zensierung sei minimal und die Ergebnisse daher interpretierbar. Dabei verweist er auf die Kaplan-Meier-Kurven für die SUEs sowie schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) für die jeweiligen Gesamtpopulationen aus den Studien 238 und 029 [4] (Anhang C).

Für die Ipilimumab-Arme in beiden Studien 238 und 029 ist die Argumentation des pU sachgerecht. Jedoch ist diese Argumentation weder für den Nivolumab- noch den Placebo-Arm zutreffend. Aus der Kaplan-Meier-Kurve zu schweren UEs (CTCAE Grad 3–4) der Gesamtpopulation in der Studie 238 (siehe Abbildung 3 in Anhang C) geht beispielsweise hervor, dass die Zensierungen ab etwa Monat 3 in einem relevanten Umfang stattfanden. Ab Monat 3 standen im Nivolumab-Arm 47 Patientinnen und Patienten nicht mehr unter Risiko für ein Ereignis, d. h. es konnten in diesem Zeitraum maximal 47 schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) aufgetreten sein. Insgesamt traten im Nivolumab-Arm der Studie 238 in der Gesamtpopulation 133 schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) auf [2]. Dies bedeutet, dass im Nivolumab-Arm der Großteil der Ereignisse, anders als vom pU dargestellt, nicht bereits zum frühen Zeitpunkt auftrat. Eine informative Zensierung in relevantem Umfang ist daher im Nivolumab-Arm weiterhin möglich. Somit wird der Vergleich von Nivolumab und Ipilimumab weiterhin als hoch verzerrt eingestuft.

Eine vergleichbare Situation liegt auch im Placebo-Arm der Studie 029 (siehe Abbildung 4 in Anhang C) sowie bei SUEs (für Kaplan-Meier-Kurven siehe Abbildung 5 und Abbildung 6 in Anhang C) vor.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) wird daher weiterhin als hoch eingestuft. Unabhängig von der Frage der adäquaten Operationalisierung betreffe diese Einstufung gleichermaßen die Endpunkte zu immunvermittelten UEs.

2.4.2 Ergebnisse

Tabelle 3 und Tabelle 4 enthalten die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab mit Ipilimumab und zum Vergleich von Placebo mit Ipilimumab sowie die Ergebnisse zu dem auf diesen Studien basierenden adjustierten indirekten Vergleich von Nivolumab mit Placebo bei der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Melanom im Krankheitsstadium IIIB und IIIC nach vollständiger Resektion.

Die Daten aus dem Dossier oder Stellungnahmen des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Kaplan-Meier-Kurven für schwere UEs (CTCAE Grad 3-4) und SUEs für Studien 238 und 029 befindet sich in Anhang C sowie für den ergänzend dargestellten Endpunkt rezidivfreies Überleben in Anhang B.

Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidity, Teilpopulation: Krankheitsstadium IIIB/C) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Endpunktkategorie Studie Vergleich Endpunkt	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidity					
238					
Nivolumab vs. Ipilimumab ^a					
Rezidive	368	133 (36,1)	366	177 (48,4)	0,75 [0,63; 0,89]; <0,001 ^b
lokales / regionales Rezidiv	368	56 (15,2)	366	74 (20,2)	- ^c
Fernmetastase	368	76 (20,7)	366	96 (26,2)	- ^c
Tod (vor Eintreten eines Rezidivs)	368	0 (0)	366	5 (1,4)	- ^c
029					
Placebo vs. Ipilimumab ^d					
Rezidive	388	258 (66,5)	377	200 (53,1)	1,25 [1,11; 1,41]; <0,001 ^b
lokales / regionales Rezidiv	388	91 (23,5)	377	73 (19,4)	- ^c
Fernmetastase	388	163 (42,0)	377	114 (30,2)	- ^c
Tod (vor Eintreten eines Rezidivs)	388	4 (1,0)	377	13 (3,4)	- ^c
Adjustierter indirekter Vergleich^e:					
Nivolumab vs. Placebo					0,60 [0,48; 0,73]; <0,001
238					
Nivolumab vs. Ipilimumab					
ergänzend dargestellt: Rezidivfreies Überleben	368	Mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e.	366	Mediane Zeit bis zum Ereignis: 25,53 [16,62; n. e.]	HR: 0,67 [0,53; 0,83]; < 0,001 ^f
029					
Ipilimumab vs. Placebo – Datenschnitt (17.12.2013)					
ergänzend dargestellt: Rezidivfreies Überleben	388	Mediane Zeit bis zum Ereignis: 11,30 [8,35; 14,82]	377	Mediane Zeit bis zum Ereignis: 18,89 [15,24; 28,81]	HR: 0,74 [0,62; 0,89]; 0,001 ^g
Adjustierter indirekter Vergleich^e:					
Nivolumab vs. Placebo					0,49 [0,37; 0,66]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität, Teilpopulation: Krankheitsstadium IIIB/C) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (Fortsetzung)

<p>a: Datenschnitt vom 14.12.2017</p> <p>b: Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [8])</p> <p>c: Keine Berechnung der Effektschätzungen, da sie aufgrund konkurrierender Ereignisse nicht sinnvoll interpretierbar sind.</p> <p>d: Datenschnitt vom 17.12.2013</p> <p>e: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [9]</p> <p>f: Cox-Modell und log-Rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status und AJCC Stadium</p> <p>g: Unstratifiziertes Cox-Modell; unstratifizierter log-Rank Test</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus</p>

Tabelle 4: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Nebenwirkungen; Teilpopulation: Krankheitsstadium IIIB/C) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
Mortalität						
Gesamt mortalität						
Nivolumab vs. Ipilimumab	238 ^b	k. A.		k. A.	k. A.	
Placebo vs. Ipilimumab	029 ^c	k. A.		k. A.	k. A.	
Adjustierter indirekter Vergleich^d:						
Nivolumab vs. Placebo		k. A.		k. A.	k. A.	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)						
Es liegen keine verwertbaren Daten vor ^e .						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)						
Es liegen keine verwertbaren Daten vor ^e .						
Nebenwirkungen						
UEs (ergänzend dargestellt)						
238	366	0,53 [0,46; 0,62] 357 (97,5)	366	0,36 [0,30; 0,43] 361 (98,6)		
029	387	0,92 [0,79; 1,28] 344 (88,9)	373	0,30 [0,26; 0,43] 366 (98,1)		
SUEs						
Nivolumab vs. Ipilimumab	238	366	n. e. 72 (19,7)	366	n. e. [6,54; n. e.] 169 (46,2)	0,30 [0,23; 0,39]; < 0,001
Ipilimumab vs. Placebo	029	387	n. e. 81 (20,9)	373	9,92 [4,11; 21,72] 194 (52,0)	3,48 [2,69; 4,53]; < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich^d:						
Nivolumab vs. Placebo					_f	

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Nebenwirkungen; Teilpopulation: Krankheitsstadium IIIB/C) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Schwere UEs (CTCAE Grad 3-4)					
Nivolumab vs. Ipilimumab					
238	366	n. e. 108 (29,5)	366	3,38 [2,79; 5,32] 225 (61,5)	0,30 [0,24; 0,38]; < 0,001
Ipilimumab vs. Placebo					
029	387	n. e. [35,58; n. e.] 98 (25,3)	373	8,64 [3,29; 16,49] 203 (54,4)	3,05 [2,40; 3,89]; < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich^d:					
Nivolumab vs. Placebo					0,30 [0,24; 0,38]; < 0,001
Abbruch wegen UEs					
Nivolumab vs. Ipilimumab					
238	366	n. e. 42 (11,5)	366	n. e. [8,48; n. e.] 171 (46,7)	0,17 [0,12; 0,24]; < 0,001
Ipilimumab vs. Placebo					
029	387	n. e. 25 (6,5)	373	17,97 [9,92; 27,40] 180 (48,3)	10,31 [6,80; 15,63]; < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich^d:					
Nivolumab vs. Placebo					1,80 [1,05; 3,08]; 0,033
a: unstratifiziertes Cox-Modell, unstratifizierter log-Rank Test					
b: Auswertung zum Gesamtüberleben war zum Datenschnitt nicht geplant, es liegen keine Daten vor. Für die Gesamtpopulation liegen Daten zu Todesfällen, die im Rahmen von Nebenwirkungen erfasst wurden, vor. Im Nivolumab-Arm sind 44 (9,7 %) und im Ipilimumab-Arm 45 (9,9 %) Patientinnen und Patienten verstorben. Für die herangezogene Teilpopulation liegen entsprechende Daten nicht vor.					
c: Für die herangezogene Teilpopulation liegen keine Daten vor. In der Gesamtpopulation sind im Ipilimumab-Arm 162 (34,1 %) und im Placeboarm 214 (45,0 %) Patientinnen und Patienten verstorben.					
d: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [9]					
e: Da in den Studien unterschiedliche Messstrategien zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte angewendet wurden, sind die zugehörigen Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich nicht verwertbar.					
f: Wegen des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in mindestens einer der Studien für den indirekten Vergleich wird kein Anhaltspunkt beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet.					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht;					
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Wie bereits in der Dossierbewertung von Nivolumab [1] beschrieben, können auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Für Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial in mindestens einer der Studien aus dem indirekten Vergleich, ist eine Effektschätzung für den indirekten Vergleich nicht ausreichend ergebnissicher und es wird regelhaft kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet.

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Gesamtüberleben liegen weiterhin keine Daten für den indirekten Vergleich vor (siehe Dossierbewertung [1]).

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/C ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Rezidive ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Die ergänzend dargestellten Ergebnisse zum Endpunkt RFS zeigen ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Kaplan-Meier-Kurven zu RFS sind im Anhang B dargestellt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Symptomatik liegen weiterhin keine verwertbaren Daten vor (siehe Dossierbewertung von Nivolumab [1]).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen weiterhin keine verwertbaren Daten vor (siehe Dossierbewertung von Nivolumab [1]).

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE Grad 3–4)

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE Grad 3–4) wird weiterhin als hoch eingestuft (siehe Abschnitt 2.4.1). Für diese Endpunkte wird daher im indirekten Vergleich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab im Vergleich zu Placebo abgeleitet.

Die Tabelle 4 enthält die Ergebnisse zum Vergleich von Nivolumab mit Ipilimumab und zum Vergleich von Ipilimumab mit Placebo. Ergänzend sind im Anhang A in Tabelle 8 die

Effektschätzer aus dem adjustierten indirekten Vergleich von Nivolumab mit Placebo dargestellt.

Abbruch wegen UEs

Der Endpunkt Abbruch wegen UEs ist anders als die übrigen UE-Endpunkte von der potenziell informativen Zensierung nicht betroffen. Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.4.1). Der pU hat zudem mit seiner Stellungnahme weitere Informationen zur Erfassung der Abbrüche wegen UEs vorgelegt, aus denen hervorgeht, dass die im Dossier vorgelegten Daten plausibel sind [3].

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Spezifische UEs

Für die Endpunkte zu spezifischen UEs, insbesondere zu immunvermittelten UEs, liegen weiterhin keine verwertbaren Daten vor.

In seiner Stellungnahme zur Dossierbewertung [3,4] liefert der pU Ergebnisse zu immunvermittelten UEs. Er gibt an, die Operationalisierung der immunvermittelten UEs in der Studie 029 an die der Studie 238 anzupassen.

In der Studie 238 wurden immunvermittelte UEs auf Basis ausgewählter unerwünschter Ereignisse (bevorzugte Begriffe [PTs] des medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA]) und der Gabe immunmodulierender Medikamente erhoben. In der Studie 029 war die Operationalisierung der immunvermittelten UEs nicht über die Gabe der immunmodulierenden Medikamente definiert. In seiner Stellungnahme zur Dossierbewertung [3] gibt der pU selber an, dass in der Studie 029 die immunmodulierende Medikation nicht zusammen mit den UEs erfasst wurde. Daher wird davon ausgegangen, dass eine retrospektive Angleichung der Operationalisierungen der immunvermittelten UEs in den Studien 238 und 029 für den adjustierten indirekten Vergleich nicht möglich ist. Hinzu kommt, dass die vom pU in der Stellungnahme vorgelegten Daten zu immunvermittelten UEs wie bereits in seinem Dossier [2] in verschiedene Kategorien (u. a. endokrine UEs, gastrointestinale UEs, hepatische UEs, UEs der Haut) eingeteilt sind. Der pU macht keine Angaben dazu, welche ausgewählten UEs in diese Kategorien eingehen. Insgesamt geht aus der Stellungnahme des pU zur Dossierbewertung [3] nicht klar hervor, wie die immunvermittelten UEs in den nachgereichten Unterlagen operationalisiert sind. Unabhängig von der Frage der adäquaten Operationalisierung wären die vorgelegten Daten zu immunvermittelten UEs wie auch die Gesamtraten der SUEs und schweren UEs (CTCAE Grad 3-4) ebenfalls potenziell hoch verzerrt und damit auch aus diesem Grund für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht verwertbar.

Die vom pU mit der Stellungnahme vorgelegten Ergebnisse zu immunvermittelten UEs sind ergänzend in Anhang A in Tabelle 8 dargestellt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

In seiner Stellungnahme zur Dossierbewertung legt der pU Subgruppenanalysen für den adjustierten indirekten Vergleich vor [4]. Für die einzigen Endpunkte, die ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweisen, Rezidive und Abbruch wegen UEs, zeigen sich keine Effektmodifikationen durch die untersuchten Merkmale (Alter, Geschlecht, Region und verschiedene Merkmale der Erkrankung). Auf die Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen wird daher verzichtet.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [10].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 5).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität und den Nebenwirkungen

Nicht für alle berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier oder Stellungnahmen des pU hervor, ob sie nicht schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Der Endpunkt Rezidive wird als schwer / schwerwiegend angesehen. Zum einen kann ein Wiederauftreten der Krebserkrankung lebensbedrohend sein, bzw. zeigt ein Rezidiv, dass der Versuch der Heilung einer potenziell lebensbedrohenden Erkrankung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Zum anderen wird der Tod als Rezidivereignis gewertet.

Der Endpunkt Abbruch wegen UE wird als schwer / schwerwiegend angesehen, da die Mehrheit der Patientinnen und Patienten, die die Therapie wegen eines UEs abgebrochen haben dies wegen eines schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) oder eines schwerwiegenden UEs getan haben.

Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nivolumab vs. Beobachtendes Abwarten

Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab vs. Beobachtendes Abwarten Effektschätzung [95 %-KI]; p- Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	keine verwertbaren Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Rezidive	RR: 0,60 [0,48; 0,73]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,75; Risiko > 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	keine verwertbaren Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)	keine verwertbaren Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	- ^e	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)	- ^e	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	HR: 1,80 [1,05; 3,08] HR: 0,56 [0,32; 0,95] ^f p = 0,033	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ^g 0,90 < KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
immunvermittelte UEs ^h	- ^{c, e}	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: Es liegen keine Daten für den indirekten Vergleich vor. d: Da in den Studien unterschiedliche Messstrategien zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte angewendet wurden, sind die zugehörigen Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich nicht verwertbar. e: Wegen des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in mindestens einer der Studien für den indirekten Vergleich wird kein Anhaltspunkt beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet. f: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens g: Anteil der schweren UEs (CTCAE ≥ 3) im Nivolumab-Arm 48,8 % und im Placebo-Arm 52,3 % h: UEs, schwere UEs (CTCAE ≥ 3) oder SUEs</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.5.2 Positive und negative Effekte

Die nachfolgende Tabelle 6 zeigt unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A18-53 und des vorliegenden Addendums die Effekte, die sich aus dem indirekten Vergleich von Nivolumab zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten ergeben.

Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab im Vergleich zum Beobachtenden Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rezidive: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	Schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Es liegen keine Daten für den indirekten Vergleich vor. Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Es liegen keine verwertbaren Daten für den indirekten Vergleich vor. Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Für die Gesamtraten der SUEs und der schweren UEs (CTCAE Grad ≥ 3) wird aufgrund des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in mindestens einer der Studien für den indirekten Vergleich kein Anhaltspunkt beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet. ▪ Für spezifische UEs, insbesondere immunvermittelte UEs, liegen keine verwertbaren Daten vor. 	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Nivolumab im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten. Der positive Effekt ergibt sich für den Endpunkt Rezidive mit dem Ausmaß erheblich. Dem gegenüber steht ein negativer Effekt beim Endpunkt Abbruch wegen UEs aus der Endpunktkategorie schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen, wobei das Ausmaß gering ist.

Für weitere Endpunkte zu Nebenwirkungen (die Gesamtraten der SUEs und der schweren UEs [CTCAE Grad ≥ 3], immunvermittelte UEs) liegen im indirekten Vergleich keine verwertbaren Daten vor. Aufgrund des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in beiden Studien wird für den indirekten Vergleich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden abgeleitet. Bei einer qualitativen Betrachtung der Ergebnisse zu diesen Endpunkten wird jedoch davon ausgegangen, dass insgesamt der mögliche Schaden bei den Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen den erheblichen Zusatznutzen bei Rezidiven nicht gänzlich infrage stellen kann.

Zu beachten ist, dass der Zusatznutzen im indirekten Vergleich auf Basis der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit adjuvanter Behandlung nach Krankheitsstadium IIIB/C bestimmt wurde. Jedoch lässt sich in der vorliegenden spezifischen Datensituation die Aussage

zum Zusatznutzen auf die Patientinnen und Patienten mit adjuvanter Behandlung nach Krankheitsstadium IV übertragen.

Daher ergibt sich für Nivolumab zur adjuvanten Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung (Stadium IIIB bis IV) nach vollständiger Resektion insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber Beobachtendem Abwarten, der sich in der vorliegenden Datensituation aber nicht quantifizieren lässt.

2.6 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Nivolumab aus der Dossierbewertung A18-53 [1].

Zusammenfassend gibt es für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten, deren Melanom im Krankheitsstadium IIIB/C oder IV vollständig reseziert wurde, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Die nachfolgende Tabelle 7 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Nivolumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A18-53 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 7: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	Beobachtendes Abwarten	Krankheitsstadien IIIB/C und IV: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <i>Krankheitsstadium IIIA: Zusatznutzen nicht belegt</i>
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Änderungen im Vergleich zur Dossierbewertung A18-53 sind fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Melanom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-53 [online]. 29.11.2018 [Zugriff: 10.01.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 684). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-53_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 27.08.2018 [Zugriff: 10.01.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/381/#tab/dossier>.
3. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme vom 23.12.2018 zum IQWiG-Bericht Nr. 684: Nivolumab (Melanom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-53. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/381/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo): zusätzliche Analysen im Rahmen der Stellungnahme (Erratum) [unveröffentlicht]. 2019.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoff Nivolumab (nAWG): mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; stenographisches Wortprotokoll [online]. 07.01.2019 [Zugriff: 29.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-381/2019-01-07_Wortprotokoll_Nivolumab_nAWG_D-386.pdf.
6. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo): zusätzliche Analysen; Nachreichung von Auswertungen nach der mündlichen Anhörung [unveröffentlicht]. 2019.
7. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(6): 472-492.
8. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
9. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen aus dem indirekten Vergleich

Tabelle 8: Ergebnisse (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis; Teilpopulation: Krankheitsstadium IIIB/C) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen^b					
UEs (ergänzend dargestellt)					
238	366	0,53 [0,46; 0,62] 357 (97,5)	366	0,36 [0,30; 0,43] 361 (98,6)	
029	387	0,92 [0,79; 1,28] 344 (88,9)	373	0,30 [0,26; 0,43] 366 (98,1)	
SUEs					
Nivolumab vs. Ipilimumab					
238	366	n. e. 72 (19,7)	366	n. e. [6,54; n. e.] 169 (46,2)	0,30 [0,23; 0,39]; < 0,001
Ipilimumab vs. Placebo					
029	387	n. e. 81 (20,9)	373	9,92 [4,11; 21,72] 194 (52,0)	3,48 [2,69; 4,53]; < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich (ergänzende Darstellung, nicht interpretierbar)^c:					
Nivolumab vs. Placebo					1,04 [0,71; 1,52]; 0,836
Schwere UEs (CTCAE Grad 3-4)					
Nivolumab vs. Ipilimumab					
238	366	n. e. 108 (29,5)	366	3,38 [2,79; 5,32] 225 (61,5)	0,30 [0,24; 0,38]; < 0,001
Ipilimumab vs. Placebo					
029	387	n. e. [35,58; n. e.] 98 (25,3)	373	8,64 [3,29; 16,49] 203 (54,4)	3,05 [2,40; 3,89]; < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich (ergänzende Darstellung, nicht interpretierbar)^c:					
Nivolumab vs. Placebo					0,92 [0,65; 1,28]; 0,603

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Ergebnisse (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis; Teilpopulation: Krankheitsstadium IIIB/C) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert ^a	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
Immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)						
Endokrine UEs ^d						
Nivolumab vs. Ipilimumab	238	366	n. e.	366	n. e.	0,74 [0,55; 0,99]; 0,045
			83 (22,7)		100 (27,3)	
Ipilimumab vs. Placebo	029	387	n. e.	373	n. e. (14,29; n. e.)	8,62 [5,56; 13,51]; < 0,001
			23 (5,9)		139 (37,3)	
Adjustierter indirekter Vergleich (ergänzende Darstellung, nicht interpretierbar)^c:						
Nivolumab vs. Placebo						6,41 [3,77; 10,91]; < 0,001
Gastrointestinale UEs ^d						
Nivolumab vs. Ipilimumab	238	366	n. e.	366	3,15 [2,20; 6,80]	0,56 [0,46; 0,70]; < 0,001
			151 (41,3)		207 (56,6)	
Ipilimumab vs. Placebo	029	387	n. e.	373	7,33 [2,86; 14,55]	2,27 [1,80; 2,87]; < 0,001
			113 (29,2)		197 (52,8)	
Adjustierter indirekter Vergleich (ergänzende Darstellung, nicht interpretierbar)^c:						
Nivolumab vs. Placebo						1,28 [0,93; 1,75]; 0,127
Hepatische UEs ^d						
Nivolumab vs. Ipilimumab	238	366	n. e.	366	n. e.	0,37 [0,26; 0,51]; < 0,001
			50 (13,7)		109 (29,8)	
Ipilimumab vs. Placebo	029	387	n. e.	373	n. e. [33,15; n. e.]	3,77 [2,64; 5,38]; < 0,001
			42 (10,9)		118 (31,6)	
Adjustierter indirekter Vergleich (ergänzender Darstellung, nicht interpretierbar)^c:						
Nivolumab vs. Placebo						1,38 [0,85; 2,25]; 0,197

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Ergebnisse (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis; Teilpopulation: Krankheitsstadium IIIB/C) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Pulmonale UEs ^d					
Nivolumab vs. Ipilimumab					
238	366	n. e. 6 (1,6)	366	n. e. 11 (3,0)	0,42 [0,15; 1,16]; 0,094
Ipilimumab vs. Placebo					
029	387	n. e. 2 (0,5)	373	n. e. 14 (3,8)	9,52 [2,16; 41,67]; 0,003
Adjustierter indirekter Vergleich (ergänzender Darstellung, nicht interpretierbar)^c:					
Nivolumab vs. Placebo					
					4,03 [0,67; 24,31] 0,128
Renale UEs ^d					
Nivolumab vs. Ipilimumab					
238	366	n. e. 14 (3,8)	366	n. e. 15 (4,1)	0,76 [0,37; 1,59]; 0,468
Ipilimumab vs. Placebo					
029	387	n. e. 6 (1,6)	373	n. e. 12 (3,2)	2,39 [0,89; 6,41]; 0,084
Adjustierter indirekter Vergleich (ergänzender Darstellung, nicht interpretierbar)^c:					
Nivolumab vs. Placebo					
					1,82 [0,53; 6,23]; 0,341
UEs der Haut ^d					
Nivolumab vs. Ipilimumab					
238	366	7,03 [5,09; 9,40] 204 (55,7)	366	1,22 [0,95; 1,51] 248 (67,8)	0,54 [0,45; 0,65]; < 0,001
Ipilimumab vs. Placebo					
029	387	n. e. 115 (29,7)	373	1,41 [1,08; 1,71] 253 (67,8)	3,80 [3,04; 4,76]; < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich (ergänzender Darstellung, nicht interpretierbar)^c:					
Nivolumab vs. Placebo					
					2,05 [1,53; 2,74]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Ergebnisse (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis; Teilpopulation: Krankheitsstadium IIIB/C) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo (Fortsetzung)

a: unstratifiziertes Cox-Modell, unstratifizierter log-Rank Test
b: hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzials in mindestens einer der Studien für den indirekten Vergleich [1].
c: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [9]
d: Der pU macht keine Angaben dazu welche PTs des MedDRA in die Kategorie eingehen.
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Anhang B - Kaplan-Meier-Kurven zum rezidivfreien Überleben

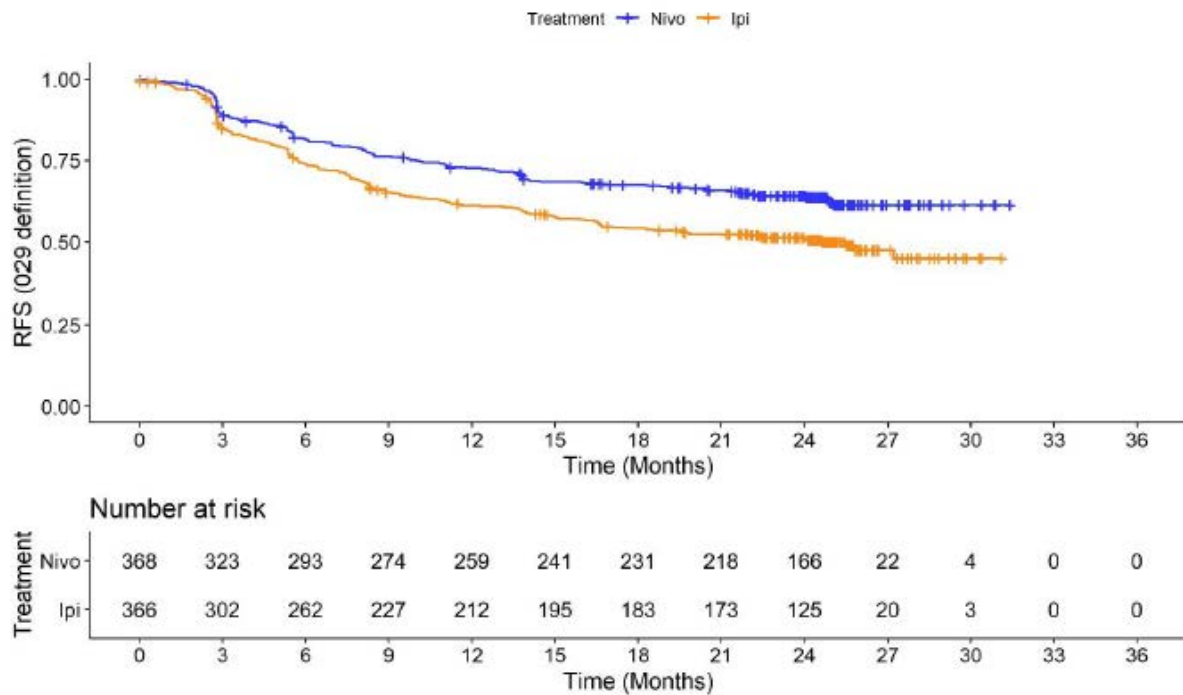


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben (RFS) Studie 238, Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/C (Datenschnitt 14.12.2017)

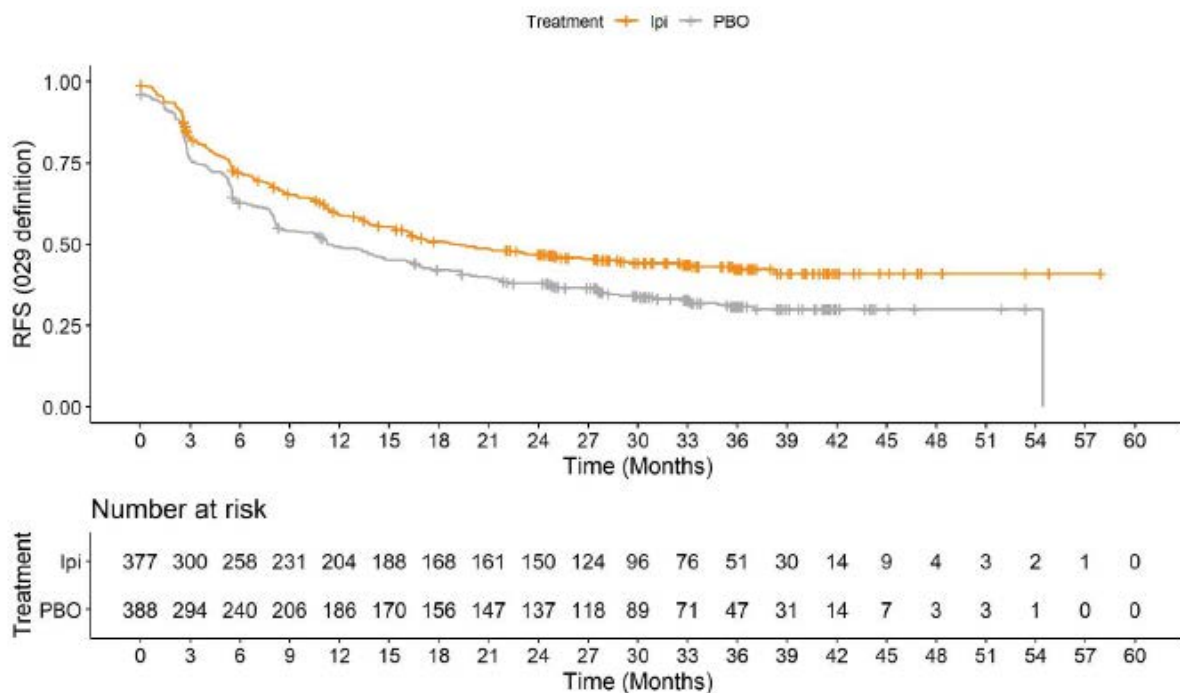


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben (RFS) Studie 029, Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/C (Datenschnitt 17.12.2013)

Anhang C – Kaplan-Meier-Kurven zu schweren UEs (CTCAE Grad 3-4) und SUEs

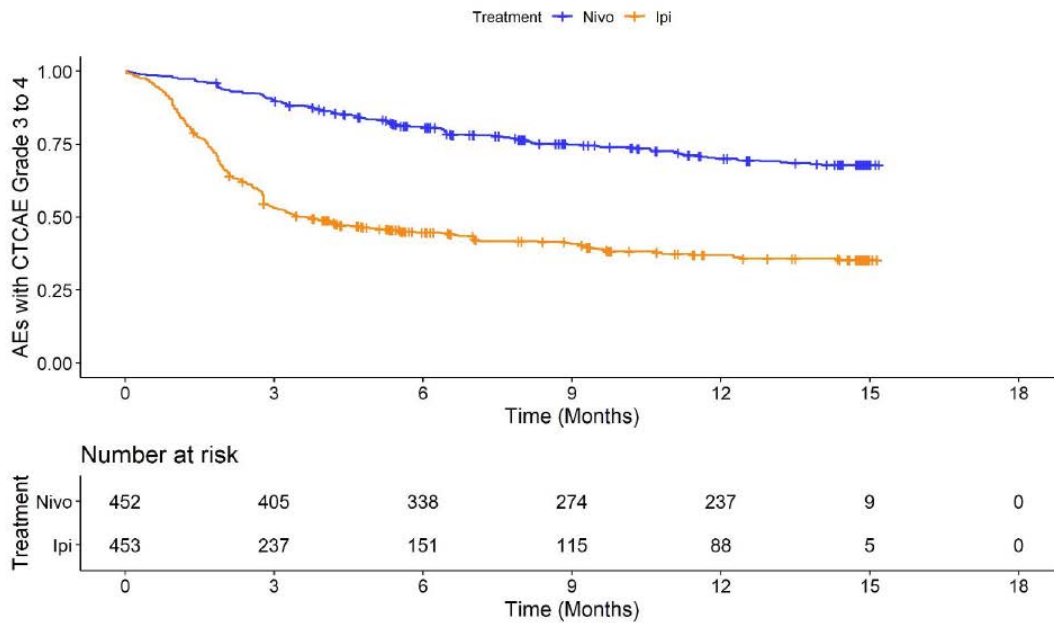


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve schwere UEs (CTCAE Grad 3-4) Studie 238, Gesamtpopulation (Datenschnitt 12.06.2017)

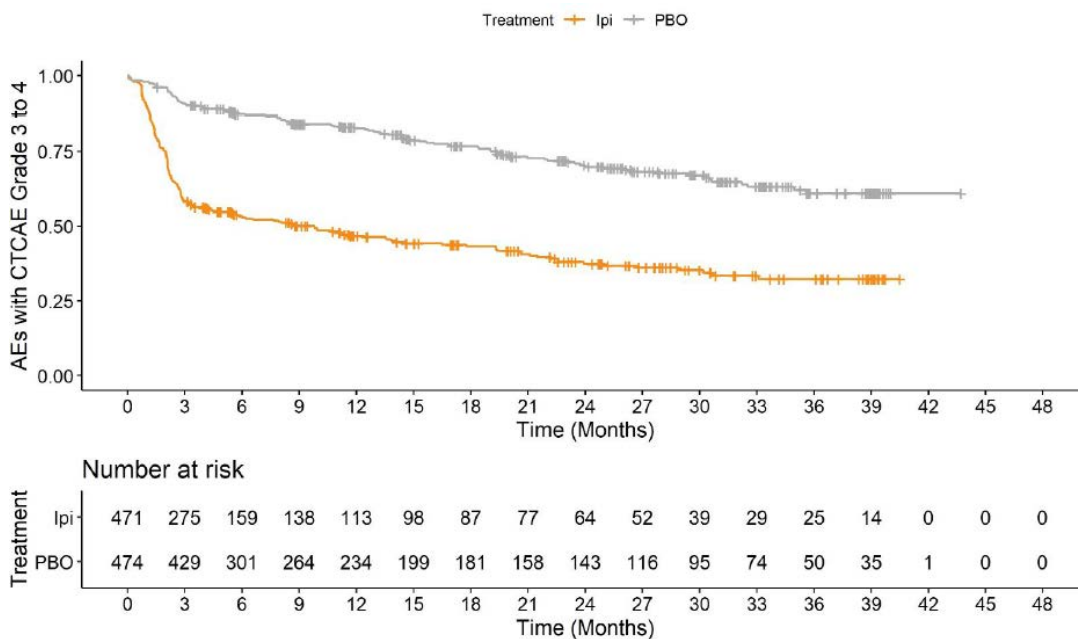


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve schwere UEs (CTCAE Grad 3-4) Studie 029, Gesamtpopulation (Datenschnitt 17.12.2013)

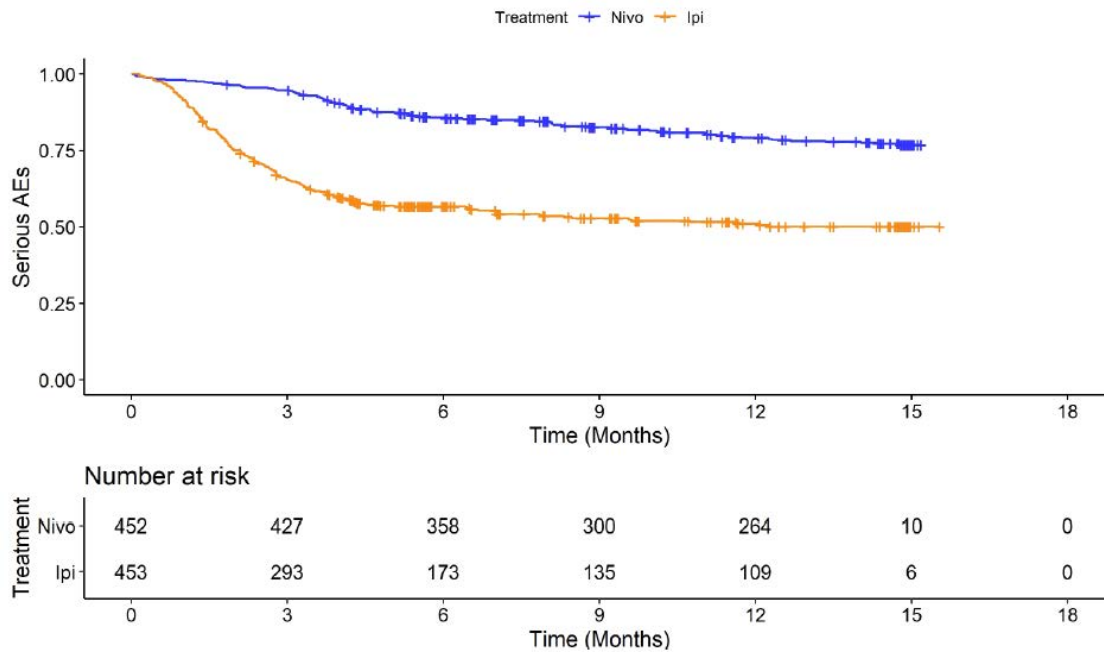


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve SUEs Studie 238 (Datenschnitt 12.06.2017)

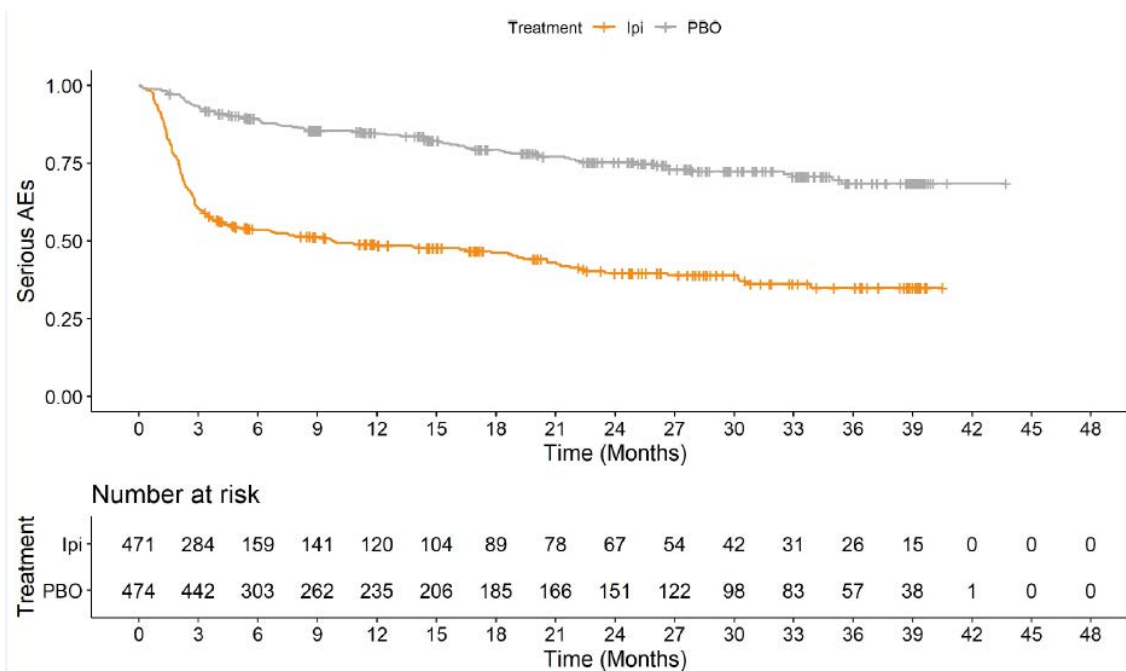


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve SUEs Studie 029 (Datenschnitt 17.12.2013)

Anhang D – Subgruppenanalysen zum Merkmal Krankheitsstadium nach AJCC aus der Studie CA209-238

Tabelle 9: Subgruppenanalysen aus der Studie 238 (Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Ipilimumab

Studie	Nivolumab		Ipilimumab		Nivolumab vs. Ipilimumab	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert ^a
238						
Rezidive^b						
Stadium der Erkrankung gemäß AJCC						
IIIB/C	370	n. e. 135 (36,5)	366	25,53 [16,62; n. e.] 174 (47,5)	RR: 0,77 [0,65; 0,91]	0,002 ^c
IV	82	30,75 [15,90; n. e.] 35 (42,7)	87	15,38 [8,54; n. e.] 47 (54,0)	RR: 0,79 [0,58; 1,08]	0,146 ^c
Gesamt					Interaktion ^d :	0,875
UEs (CTCAE Grad 3-4)						
Stadium der Erkrankung gemäß AJCC						
IIIB/C	368	n. e. 109 (29,6)	366	3,4 [2,8; 5,3] 225 (61,5)	0,30 [0,24; 0,38]	<0,001
IV	82	n. e. 24 (29,3)	87	4,9 [2,8; n. e.] 48 (55,2)	0,36 [0,22; 0,59]	<0,001
Gesamt					Interaktion ^e :	0,557
SUEs						
Stadium der Erkrankung gemäß AJCC						
IIIB/C	368	n. e. 73 (19,8)	366	n. e. [6,5; n. e.] 169 (46,2)	0,30 [0,23; 0,40]	<0,001
IV	82	n. e. 22 (26,8)	87	8,5 [3,5; n. e.] 42 (48,3)	0,40 [0,24; 0,67]	0,003
Gesamt					Interaktion ^e :	0,340
Abbruch wegen UEs						
Stadium der Erkrankung gemäß AJCC						
IIIB/C	368	n. e. 43 (11,7)	366	n. e. [8,4; n. e.] 171 (46,7)	0,18 [0,13; 0,25]	<0,001
IV	82	n. e. 6 (7,3)	87	9,5 [3,5; n. e.] 42 (48,3)	0,11 [0,05; 0,25]	<0,001
Gesamt					Interaktion ^e :	0,260

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Subgruppenanalysen aus der Studie 238 (Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab vs. Ipilimumab (Fortsetzung)

<p>a: Unstratifiziertes Cox-Modell; unstratifizierter log-Rank Test</p> <p>b: RFS innerhalb der Subgruppe IIB/C: HR 0,68 [0,54; 0,85] $p \leq 0,001$; IV: HR 0,69 [0,44; 1,06] $p = 0,090$; Interaktion: $p = 0,995$</p> <p>c: Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [8])</p> <p>d: p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität</p> <p>e: Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RFS: rezidivfreies Überleben; RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
